

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

### Beneficios del uso de vitamina C en el paciente séptico: ¿qué tanto la apoya la evidencia esta indicación?

#### *Benefits of vitamin C use in the septic patient: how well does the evidence support this indication?*

Vanesa Arana-Restrepo<sup>1</sup>, Mayra A. González-Güiza<sup>2</sup>, Jose M. Cotes-Rodríguez<sup>3</sup>, María F. Aristizábal-Robayo<sup>4</sup>, Juan F. Thyme-Arias<sup>3</sup>, Carlos A. Cardona-Jaramillo<sup>5</sup>, Leydi I. A. Ortiz-Sierra<sup>6</sup>, Michael G. Ortega-Sierra<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup>Facultad de Medicina, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

<sup>3</sup>Facultad de Medicina, Universidad Cooperativa de Colombia, Santa Marta, Colombia.

<sup>4</sup>Facultad de Medicina, Universidad Nacional, Bogotá, Colombia.

<sup>5</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

<sup>6</sup>Facultad de Medicina, Fundación Universitaria San Martín, Bogotá, Colombia.

<sup>7</sup>Departamento de Neurocirugía, Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado - Hospital Central Antonio María Pineda, Barquisimeto, Venezuela.

### Resumen

**Objetivo:** resumir y analizar la evidencia más reciente sobre el efecto de la administración de vitamina C en el paciente con sepsis. **Métodos:** revisión narrativa. Se realizó una búsqueda bibliográfica, utilizando los términos de búsqueda "Vitamina C" y "Sepsis", además de sinónimos, los cuales fueron combinados con los operadores "AND" y "OR", en las bases de datos PubMed, ScienceDirect, Web of Science, y MEDLINE. **Resultados:** basados en los últimos estudios celulares y moleculares, se ha evidenciado que la vitamina C posee propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, y microbicidas, pudiéndose obtener cierto beneficio de su uso en sepsis. Mientras algunos ensayos controlados aleatorizados han encontrado un incremento del riesgo de hasta el 20% de morir o presentar falla orgánica persistente, otros han observado una disminución de la mortalidad de hasta un 40%, además de la estancia hospitalaria y duración de ventilación mecánica. **Conclusión:** a la fecha, la evidencia es heterogénea respecto al posible beneficio en el uso de vitamina C intravenosa como terapia sola o combinada en el manejo del paciente con sepsis o shock séptico. Mientras los ensayos controlados aleatorizados parecieran demostrar ausencia de beneficio, principalmente respecto a mortalidad o persistencia de falla orgánica a los 28 días, algunos meta-análisis tienden a mostrar una reducción del riesgo de muerte. Por lo tanto, sigue faltando evidencia que amplíe este panorama.

**Palabras clave:** ácido ascórbico, sepsis, cuidados críticos, terapéutica, literatura de revisión como asunto (Fuente: DeCS BIREME).

### Abstract

**Objective:** to summarize and analyze the most recent evidence on the effect of vitamin C administration in patients with sepsis. **Methods:** narrative review. A literature search was conducted using the search terms "Vitamin C" and "Sepsis," along with synonyms, which were combined using the "AND" and "OR" operators in the PubMed, ScienceDirect, Web of Science, and MEDLINE databases. **Results:** based on recent cellular and molecular studies, it has been demonstrated that vitamin C has antioxidant, anti-inflammatory, and antimicrobial properties, suggesting potential benefits in sepsis. While some randomized controlled trials have found an increased risk of up to 20% in mortality or persistent organ failure, others have observed a decrease in mortality of up to 40%, as well as reduced hospital stay and mechanical ventilation duration. **Conclusion:** to date, the evidence is heterogeneous regarding the potential benefit of intravenous vitamin C as monotherapy or combination therapy in the management of patients with sepsis or septic shock. While randomized controlled trials may suggest no benefit, particularly in terms of mortality or persistent organ failure at 28 days, some meta-analyses tend to show a reduced risk of death. Therefore, further evidence is still needed to provide a broader understanding of this issue.

**Keywords:** ascorbic acid, sepsis, critical care, therapeutics, review literature as topic.. (Source: MeSH BIREME).

**Citar como:** Arana-Restrepo V, González-Güiza MA, Cotes-Rodríguez JM, Aristizábal-Robayo MF, Thyme-Arias JF, Cardona-Jaramillo CA, Ortiz-Sierra LIA, Ortega-Sierra MG. Beneficios del uso de vitamina C en el paciente séptico: ¿qué tanto la apoya la evidencia esta indicación?. Rev. Peru. Investig. Salud. [Internet]; 2024; 8(1): 1-7. <https://doi.org/10.35839/repis.8.1.1892>

**Correspondencia a:** Michael Gregorio Ortega Sierra; **Correo:** [mortegas2021@gmail.com](mailto:mortegas2021@gmail.com)

**Orcid:** Arana-Restrepo V.: <https://orcid.org/0009-0001-9440-4756>  
González-Güiza M.A.: <https://orcid.org/0009-0002-6296-3526>  
Cotes-Rodríguez J.M.: <https://orcid.org/0009-0009-3814-4740>  
Aristizábal-Robayo M.F.: <https://orcid.org/0000-0002-0092-302X>  
Thyme-Arias J.F.: <https://orcid.org/0000-0002-3749-9357>  
Cardona-Jaramillo C.A.: <https://orcid.org/0009-0008-2097-3199>  
Ortiz-Sierra L.I.A.: <https://orcid.org/0009-0002-1255-3166>  
Ortega-Sierra M.G.: <https://orcid.org/0000-0002-3091-9945>

**Conflicto de interés:** los autores niegan conflictos de interés.

**Financiamiento:** autofinanciado.

**Editor:** Vicky Panduro Correa, UNHEVAL

**Recibido:** 19 de mayo de 2023

**Aprobado:** 09 de noviembre de 2023

**En línea:** 14 de marzo de 2024

**Coyright:** 2616-6097/©2024. Revista Peruana de Investigación en Salud. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC-BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>). Permite copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato. Usted debe dar crédito de manera adecuada, brindar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios.

## Introducción

La sepsis, es una de las condiciones que genera mayor carga de enfermedad a nivel global, en términos de morbilidad, mortalidad y costos en salud; estimándose una supervivencia de incluso máximo el 50% en algunas regiones, donde predominan países de bajos y medianos ingresos<sup>(1-3)</sup>. Pero no solo esto, secundario a intervenciones o una prolongada estancia hospitalaria, esta entidad puede disminuir considerablemente la capacidad funcional de un individuo, y afectar considerablemente su calidad de vida y la de su núcleo familiar<sup>(4)</sup>. Para su manejo, existen numerosos factores a considerar, como lo puede ser la dinámica y evolución microbiana, así como la farmacoresistencia<sup>(5)</sup>. Es por esto, que la investigación en tratamiento complementarios que acompañen el esquema terapéutico antibiótico primario, es esencial para conseguir un desenlace favorable<sup>(6)</sup>.

El ácido ascórbico o también llamada vitamina C, es un compuesto estudiado desde hace más de 20 años, y relacionado con la prevención y cura de algunas enfermedades<sup>(7)</sup>. Se plantea que tiene un potente efecto promotor del sistema inmune, antiinflamatorio y antimicrobiano, el cual podría tener el potencial de favorecer algunas terapias primarias<sup>(8)</sup>. En sepsis, se ha postulado que cumple diversos roles, como por ejemplo la modulación y regulación al alza de la síntesis y metabolismos de sustratos que permiten mejorar la respuesta inmunológica, así como la actividad enzimática de la glucosa, células hemáticas y de antioxidantes<sup>(9)</sup>. Pero, adicionalmente, en casos donde existe deficiencia de este nutriente, se generan condiciones que pueden contribuir a la morbilidad y mortalidad del paciente con sepsis<sup>(10,11)</sup>. La evidencia clínica a la fecha ha sido controversial, encontrándose estudios que soportan el uso de la vitamina c, tanto como terapia primaria como complementaria en sepsis, mientras que otros han demostrado mayor riesgo de falla orgánica y de muerte. Muy recientemente, un estudio reportó resultados que podrían proveer una respuesta mucho más amplia, para la toma de decisiones sobre el uso de este compuesto en sepsis<sup>(12)</sup>.

Basados en la necesidad de reconocer la sepsis como una prioridad de la salud global, así como en la exigencia de obtener una herramienta terapéutica complementaria que apoye el manejo de la sepsis y sus complicaciones<sup>(5,6)</sup>, y de la ausencia de literatura en habla hispana sobre este tópico, el objetivo de esta revisión consiste en resumir y analizar la evidencia más reciente sobre el efecto de la administración de vitamina C en el paciente con sepsis.

## Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica, utilizando los términos de búsqueda “Vitamina C” y “Sepsis”, además de sinónimos, los cuales fueron combinados con los operadores “AND” y “OR”, en las bases de datos PubMed, ScienceDirect, Web of Science, y MEDLINE. Se incluyó cualquier artículo disponible a texto completo, que evaluara el efecto de la administración intravenosa de vitamina C en el contexto del paciente con sepsis o choque séptico, dándole prioridad a estudios originales y revisiones sistemáticas y meta-análisis. Se incluyeron artículos publicados hasta el año 2023. Se identificaron un total de 75 artículos potencialmente relevantes, haciéndose revisión del título y resumen de todos, de los cuales se incluyeron finalmente 43 artículos. Los estimados y cálculos encontrados, se expresaron en sus medidas originales, ya sean frecuencias, porcentajes, intervalos de confianza (IC), diferencia de medias (DM), riesgo relativo (RR), *odds ratio* (OR) o *hazart ratio* (HR)

## Resultados

### Mecanismos celulares y moleculares relacionados al efecto de la vitamina C en estados sépticos

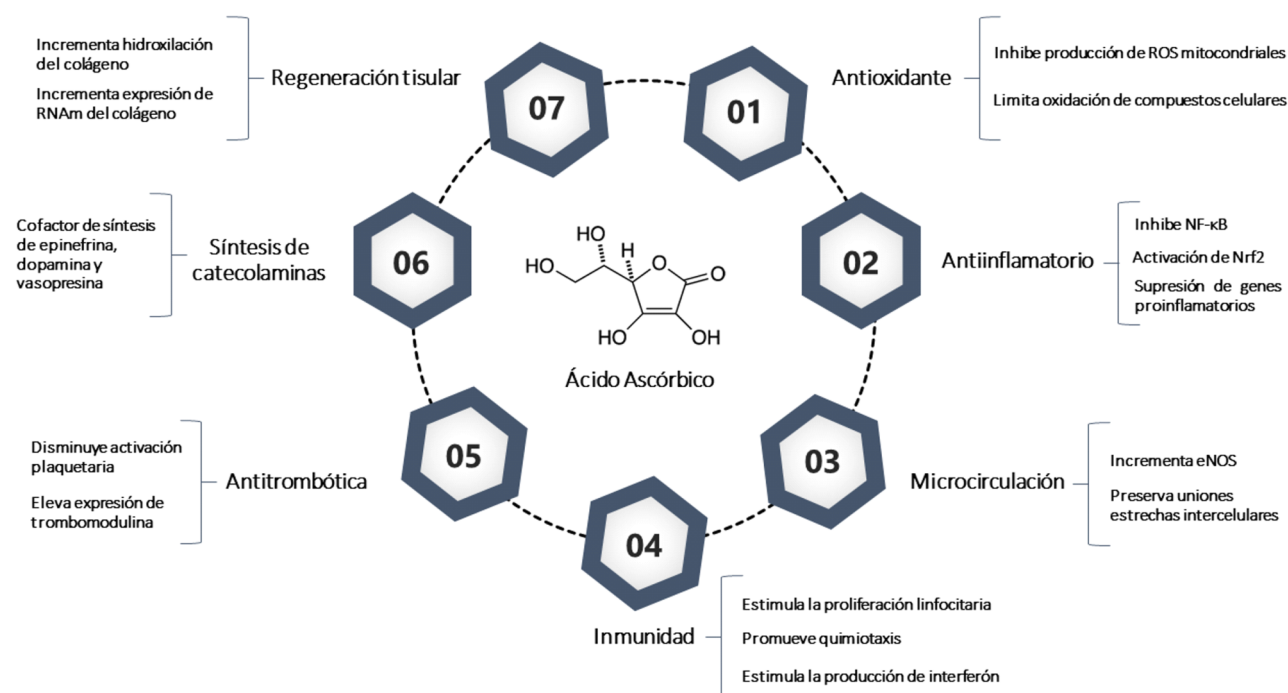
La vitamina C, es un nutriente obtenido de la dieta, esencial para el metabolismo celular y regulación de procesos homeostáticos intracelulares<sup>(13,14)</sup>. La función biológica de este compuesto, depende de su estructura molecular, las cuales pueden ser tres: monoanión ascorbato (AsC<sup>-</sup>), radical ascorbato (Asc<sup>-</sup>), y dihidroascorbato (DHA)<sup>(15)</sup>. Lo anterior, le confiere a este compuesto su propiedad molecular multifuncional, para servir como cofactor enzimático, antioxidante, antiinflamatorio, regulador epigenético y de la biología de células madre y, además, verse involucrado íntimamente en la regeneración tisular, fertilidad, aterosclerosis, cáncer, diabetes, inmunidad, desordenes neurodegenerativos, y el metabolismo del hierro<sup>(13-17)</sup>.

Relacionado a los estados sépticos, las propiedades antiinflamatoria y antioxidante, probablemente sean las más importante, debido a su participación en las vías de señalización de radicales libres/especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (ROS/RNS), del factor 2 relacionado con el factor nuclear eritroide 2 (Nrf2), y el factor nuclear κB (NF-κB)<sup>(13,15)</sup>. Basados en las descripciones fisiopatológicas más recientes, la sepsis es un estado severo y persistente de desregulación inflamatoria, acompañado de estrés oxidativo y daño tisular, causante de lesión multiorgánica<sup>(16,17)</sup>. Entonces, para llegar a este estado, es indispensable la participación de células inflamatorias, la producción de ROS mitocondriales, activación de NF-κB, y supresión de Nrf2<sup>(18)</sup>.

Estudios celulares, han encontrado que la vitamina C tiene la capacidad de controlar la producción de ROS y

proteger a la célula del daño oxidativo, sobre todo, en estados donde existe una acumulación significativa de este compuesto a nivel mitocondrial<sup>(19-22)</sup>. Esto, se podría explicar por la inhibición de la subunidad p47 de la nicotinamida adenina dinucleotido fosfato (NADPH) oxidasa, secundario a la activación de la vía quinasa Janus 2/transductor de señal y activador de la transcripción 1/factor regulador de interferón 1 (Jak2/Stat1/IRF1), inducida por daño celular y expresión de proteínas proinflamatorias<sup>(18-21)</sup>. También, la vitamina C actúa como cofactor en la conversión de  $\alpha$ -tocoferol y coenzima Q, los cuales son compuestos con una fuerte actividad antioxidante a nivel celular<sup>(15)</sup>. Por su parte, la activación de la vía de señalización citoprotectora Nrf2, juega un rol fundamental en la atenuación de inflamación en estados de injuria sistémica, como lo puede ser la sepsis, por medio de la supresión de genes proinflamatorios y del NF- $\kappa$ B<sup>(13)</sup> (Figura 1).

En el shock séptico, donde predomina la respuesta vasodilatadora y se puede presentar una lesión severa a nivel orgánico por alteración de la microcirculación, la vitamina C podría contribuir significativamente por medio del incremento en los niveles de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), y promueve la persistencia de los complejos de adhesión celular de uniones estrechas a nivel del endotelio, para intentar regular el tono vascular<sup>(15,22,23)</sup>. Así mismo, podría proteger de ambientes protrombóticos, ocasionando una disminución en la activación plaquetaria y expresión del factor tisular, y promoviendo la trombomodulina<sup>(14,24)</sup>. Igualmente, actúa como cofactor en la síntesis de dopamina, epinefrina y vasopresina, manteniendo la respuesta adrenérgica y, por consiguiente, un gasto cardíaco suficiente para el control de la presión arterial media<sup>(25,26)</sup>. En simultáneo, incluso puede participar en la regeneración tisular al producir la hidroxilación de procolágeno e incrementar la expresión de RNAm de colágeno.



**Figura 1.** Resumen de mecanismos celulares y moleculares relacionados a la multifuncionalidad biológica del ácido ascórbico, con potencial benéfico en el paciente séptico. eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial; NF- $\kappa$ B: el factor nuclear  $\kappa$ B; Nrf2: factor nuclear eritroide 2; RNAm: ácido ribonucleico mensajero; ROS: especies reactivas de oxígeno

Fuente: autores.

Entre estos y otros mecanismos, se puede observar que, en teoría, el ácido ascórbico produce un efecto favorable a nivel celular y molecular, a través del control del ambiente oxidativo, inflamatorio y protrombótico, que genera complicaciones significativas en el paciente séptico y, que dificultan su manejo terapéutico y de soporte<sup>(27)</sup>. Pero, el restablecimiento de la función mitocondrial y la microcirculación, podrían ser dos de los mecanismos promotores esenciales, que explicarían un potencial beneficio en la administración de la vitamina C en este grupo de pacientes.

### Evidencia clínica sobre el efecto de la administración de vitamina C sobre la sepsis

Algunos autores plantean que, para conseguir la actividad microbicida con el ácido ascórbico, debe utilizarse un régimen a altas dosis, para conseguir, sobre todo, una regulación de la actividad neutrofilica<sup>(28)</sup>. Respecto a la evidencia clínica más reciente sobre el efecto de la vitamina C en pacientes con sepsis y/o shock séptico, se encuentran resultados heterogéneos, que dependen de la población estudiada, dosificación y desenlaces

evaluados<sup>(29-37)</sup>.

Labani-Motlagh et al<sup>(29)</sup> ejecutaron un ensayo controlado aleatorizado doble ciego en una población iraní, que se encontraba infectada por el virus del SARS-Cov 2 y, que adicionalmente desarrollaron la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). En estadíos tempranos de enfermedad moderada a severa, se administró a 37 individuos una dosis de 12 g/24 horas de vitamina C intravenosa, comparándose con grupo placebo (n=37) por 4 días. Como desenlace principal, se evaluó la diferencia entre el puntaje del score Sepsis related Organ Failure Assessment (SOFA) al día cero, tres y cinco. Los autores evidenciaron un menor puntaje en los primeros tres días (p=0,57), con descenso en los últimos dos días (p=0,12). Sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa, incluso, para la mortalidad a 28 días (p=0,95)<sup>(29)</sup>. Brown et al<sup>(30)</sup> realizaron un meta-análisis donde estudiaron el posible rol de la vitamina C sobre la sepsis, incluyendo 11 ensayos controlados aleatorizados y siete estudios prospectivos con un total de 4078 individuos, reportando que no existió beneficio alguno en el uso de esta terapia comparado con placebo en cuanto a mortalidad (OR 0,92; IC 95%: 0,78 a 1,09; p=0,34), duración de ventilación mecánica (DM -1,75; IC 95%: -9,99 a 6,48; p=0,6), estancia hospitalaria (DM -0,77; IC 95%: -4,67 a 3,12; p=0,69) o duración con vasopresores (DM -0,89; IC 95%: -2,23 a 0,46; p=0,18)<sup>(30)</sup>. Williams Roberson et al<sup>(31)</sup> llevaron a cabo un ensayo controlado aleatorizado donde evaluaron el impacto de la combinación de tiamina, vitamina C e hidrocortisona sobre desenlaces funcionales, cognitivos y psicológicos en 213 supervivientes (n=108 en grupo intervención vs. n=105 en grupo control) de sepsis a 30 días. Al grupo intervención, se le administró 1,5 g de vitamina C, 100 mg de tiamina y 50 mg de succinato de hidrocortisona cada 6 horas por 4 días, comparado con placebo. Se demostró que el grupo intervención obtuvo un menor puntaje de memoria inmediata (OR ajustado 0,49; IC 95%: 0,26 – 0,89), mayor probabilidad de estrés postraumático (OR ajustado 3,51; IC 95%: 1,18 – 10,40), y menor probabilidad de recibir cuidado en salud mental (OR ajustado 0,38; IC 95%: 0,16 – 0,89). Adicionalmente, no existió diferencia estadísticamente significativa en cuanto a desenlaces funcionales<sup>(31)</sup>. Entonces, los autores concluyeron que la administración de vitamina C no mejoró o empeoró ciertos desenlaces en este grupo de pacientes.

Por su parte, el ensayo CITRIS-ALI<sup>(32)</sup> evaluó el efecto de la infusión de vitamina C sobre la falla orgánica, biomarcadores de inflamación y lesión vascular en 167 pacientes (n=84 en grupo intervención vs. n=83 grupo control) con sepsis. El régimen, consistía en 50 mg/kg en dextrosa al 5% vs. dextrosa solamente. Como desenlace primario, se evaluó el cambio del score SOFA de base y a los 4 días, además de los valores de proteína C reactiva y trombomodulina. Respecto al desenlace primario, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (DM -0,10; IC 95%: -1,23 a 1,03; p=0,86), y ni tampoco sobre los biomarcadores de proteína C reactiva (DM 7,94 µg/mL; IC 95%: -8,2 a 24,11; p=0,33) y trombomodulina (DM 0,69 ng/mL; IC 95%: -2,8 a 4,2; p=0,70)<sup>(32)</sup>. Un reanálisis bayesiano muy reciente, que evaluó la mortalidad a 28 días con el uso de este compuesto en paciente sépticos, a dosis de 50 mg/kg cada 6 horas por 4 días vs. placebo, evidenció que a aquellos pacientes que se les administró el ácido ascórbico, tuvieron hasta un 20% de mayor riesgo de morir o presentar falla orgánica persistente (IC 95%: 1,04 – 1,39)<sup>(33)</sup>. Entonces, hasta este punto la evidencia pareciera estar en contra del uso de la vitamina C, por asociarse principalmente a desenlaces negativos, principalmente muerte o falla orgánica a los 28 días.

A pesar de lo anterior, meta-análisis de ensayos controlados aleatorizados, como el ejecutado por Martimbianco et al<sup>(34)</sup>, quienes incluyeron 20 estudios con un total de 214 individuos, demostraron que el uso de vitamina C podría reducir la muerte por cualquier causa a los 28 días hasta en un 40% (IC 95%: 0,45 a 0,80), sin diferencias entre los distintos regímenes (vitamina C sola o combinada con tiamina e hidrocortisona) o efectos adversos comparado con placebo<sup>(34)</sup>. Otro meta-análisis, que consistió en una actualización de la evidencia hasta el año 2023<sup>(35)</sup>, y que incluyó 18 ensayos con un total de 3364 individuos, puntualmente encontró una reducción en el score SOFA a los 3 – 4 días (DM -0,62; IC 95%: -1,0 a -0,25; p=0,001), así como disminución en el uso de vasopresores (DM -15,07; IC 95%: -21,59 a -8,55; p<0,00001) en el grupo intervención. Aunque de forma global no se demostró una reducción de la mortalidad (p=0,14), al hacer un análisis por subgrupo, se observó que aquellos a los que se les administró 25 – 100 mg/kg/24 horas, tuvieron hasta un 20% menor probabilidad de morir (IC 95%: 0,65 a 0,97; p=0,03); pero, así mismo reportaron que hubo aproximadamente el doble de probabilidad en la presentación de eventos adversos (IC 95%: 1,06 a 3,68; p=0,03)<sup>(35)</sup>. Hung et al<sup>(36)</sup> llevaron a cabo un meta-análisis de ensayos controlados aleatorizados, pero esta vez con un análisis secuencial, incluyendo 12 estudios con un total de 1712 individuos, demostrando que la administración de vitamina C intravenosa redujo el riesgo global de muerte hasta en un 24% (IC 95%: 0,6 a 0,97, p=0,02, I<sup>2</sup>=36%), pero, el análisis por subgrupos encontró esta asociación solo en los casos donde se usó bajas dosis de vitamina C (RR 0,72; p=0,03). Adicionalmente, se encontró un beneficio en la duración de ventilación mecánica (DM -37,75 horas) y de la estancia hospitalaria (DM -47,29 horas)<sup>(36)</sup>. Finalmente, el análisis secuencial determinó que es necesario disponer de mayor evidencia para poder verificar este efecto, lo que se considera la principal limitante en la actualidad. Pero, aunque los ensayos analizados al comienzo demostraron una tendencia desfavorable en el uso de este compuesto, los meta-análisis muestran resultados totalmente contrarios.

Uno de los últimos ensayos publicados, fue el realizado por Lamontagne et al<sup>(12)</sup>, quienes con el mismo objetivo, reclutaron a 872 individuos para evaluar el efecto de la administración de 50 mg/kg cada 6 horas hasta por 4 días



de vitamina C vs. placebo en estados sépticos. Como desenlace primario, al igual que muchos de los estudios previos, se analizó la mortalidad o persistencia de falla orgánica a los 28 días. Los investigadores observaron un incremento del riesgo de muerte y falla orgánica a los 28 días hasta del 17% (IC 95%: 0,98 a 1,40) y 30% (IC 95%: 0,83 a 2,05), aunque se puede evidenciar que son resultados no significativos, y la misma tendencia, ocurrió en otros desenlaces como biomarcadores, calidad de vida, etc<sup>(12)</sup>. En este orden de ideas, la evidencia es heterogénea en cuanto a los resultados, lo cual se podría explicar por la diversas en la dosificación, población estudiada, y forma de medir los desenlaces. No se puede afirmar que existe un beneficio preciso con el uso de esta terapia en sepsis, a pesar que la mayoría de meta-análisis demuestran que si podría existir, sobre todo en la reducción de mortalidad, toda vez que los ensayos son inconclusos.

Últimamente, se habla de la inclusión de los niveles de vitamina C en plasma en los scores que evalúan riesgo nutricional (vNUTRIC), como posible predictor precoz de resistencia bacteriana, reportándose resultados prometedores. Posiblemente, la multidrogorresistencia sea un factor confusor a considerar en futuros estudios, y el uso de vitamina C este vinculado a desenlaces relacionados a este factor<sup>(37)</sup>.

### Perspectivas futuras

Aún, existen muchos interrogantes sobre el uso de compuesto con actividad biológica multifuncional en sepsis, como la vitamina C. Algunos autores llaman la atención sobre la heterogeneidad de la evidencia, principalmente con el uso de fluidoterapia restrictiva y uso de vitamina C, al encontrar los resultados de algunos ensayos que no solo han demostrado no ser útiles, sino incluso deletéreos<sup>(38-40)</sup>. Sin embargo, persisten interrogantes que probablemente se vayan resolviendo a lo largo de los años, y cada vez con la disponibilidad de evidencia de mejor calidad.

Hoy por hoy, se habla del potencial que posee la vitamina C sobre algunos receptores extracelulares en neutrófilos, y en el glicocálix endotelial del paciente séptico, como una oportunidad para la modificación de este compuesto, y hacerlo más afín con algún objetivo terapéutico específico<sup>(41)</sup>. Así mismo, se habla del rol de la microbiota sobre el paciente con sepsis, pudiendo derivarse nuevas opciones terapéuticas asociadas a la identificación de ciertos microorganismos<sup>(42)</sup>. Lo anterior, implica impulsar la investigación básica y traslacional en sepsis, para obtener nuevas respuestas, encaminadas a la medicina de precisión<sup>(43)</sup>, tomando en cuenta factores propios de cada contexto patológico.

### Conclusión

A la fecha, la evidencia es heterogénea respecto al posible beneficio en el uso de vitamina C intravenosa como terapia sola o combinada en el manejo del paciente con sepsis o shock séptico. Mientras los ensayos controlados aleatorizados parecieran demostrar ausencia de beneficio, principalmente respecto a mortalidad o persistencia de falla orgánica a los 28 días, algunos meta-análisis tienden a mostrar una reducción del riesgo de muerte. Por lo tanto, sigue faltando evidencia que amplíe este panorama.

### Contribución de los autores

1. Concibió la idea del manuscrito: Vanesa Arana Restrepo, Mayra Alejandra González Güiza, Jose Miguel Cotes Rodríguez, María Fernanda Aristizábal Robayo, Juan Felipe Thyme Arias, Carlos Andrés Cardona Jaramillo, Leydi Ivonne Andrea Ortiz Sierra, Michael Gregorio Ortega Sierra
2. Realizó los análisis del estudio: Vanesa Arana Restrepo, Mayra Alejandra González Güiza, Jose Miguel Cotes Rodríguez, María Fernanda Aristizábal Robayo
3. Escribió el primer borrador del artículo: Vanesa Arana Restrepo, Mayra Alejandra González Güiza, Jose Miguel Cotes Rodríguez, María Fernanda Aristizábal Robayo
4. Metodología: Michael Gregorio Ortega Sierra
5. Recolección de datos: Michael Gregorio Ortega Sierra
6. Realizó la edición crítica del artículo: Vanesa Arana Restrepo, Mayra Alejandra González Güiza, Jose Miguel Cotes Rodríguez, María Fernanda Aristizábal Robayo, Juan Felipe Thyme Arias, Carlos Andrés Cardona Jaramillo, Leydi Ivonne Andrea Ortiz Sierra, Michael Gregorio Ortega Sierra
7. Acepto el contenido final del artículo: Vanesa Arana Restrepo, Mayra Alejandra González Güiza, Jose Miguel Cotes Rodríguez, María Fernanda Aristizábal Robayo, Juan Felipe Thyme Arias, Carlos Andrés Cardona Jaramillo, Leydi Ivonne Andrea Ortiz Sierra, Michael Gregorio Ortega Sierra
8. Aprobaron versión para publicación: Vanesa Arana Restrepo, Mayra Alejandra González Güiza, Jose Miguel Cotes Rodríguez, María Fernanda Aristizábal Robayo, Juan Felipe Thyme Arias, Carlos Andrés Cardona Jaramillo, Leydi Ivonne Andrea Ortiz Sierra, Michael Gregorio Ortega Sierra

## Referencias bibliográficas

1. Dugani S, Veillard J, Kissoon N. Reducing the global burden of sepsis. *CMAJ*. 2017; 189(1):E2-E3. <https://doi.org/10.1503/cmaj.16079>
2. World Health Organization. Sepsis [Internet]. [Consultado 16 May 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sepsis>
3. Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, Machado FR, Schachter RD, Finfer S. Recognizing Sepsis as a Global Health Priority - A WHO Resolution. *N Engl J Med*. 2017; 377(5):414-417. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1707170>
4. Coopersmith CM, De Backer D, Deutschman CS, Ferrer R, Lat I, Machado FR, et al. Surviving Sepsis Campaign: Research Priorities for Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med*. 2018; 46(8):1334-1356. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003225>
5. Martin-Loeches I, Nunnally ME, Hellman J, Lat I, Martin GS, Jog S, et al. Surviving Sepsis Campaign: Research Opportunities for Infection and Blood Purification Therapies. *Crit Care Explor*. 2021; 3(9):e0511. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000511>
6. Nunnally ME, Ferrer R, Martin GS, Martin-Loeches I, Machado FR, De Backer D, et al. The Surviving Sepsis Campaign: research priorities for the administration, epidemiology, scoring and identification of sepsis. *Intensive Care Med Exp*. 2021; 9(1):34. <https://doi.org/10.1186/s40635-021-00400-z>
7. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*. 2017; 9(11):1211. <https://doi.org/10.3390/nu9111211>
8. Chambial S, Dwivedi S, Shukla KK, John PJ, Sharma P. Vitamin C in disease prevention and cure: an overview. *Indian J Clin Biochem*. 2013; 28(4):314-28. <https://doi.org/10.1007/s12291-013-0375-3>
9. Abdullah M, Jamil RT, Attia FN. Vitamin C (Ascorbic Acid) [Updated 2022 Oct 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499877/>
10. Kuhn SO, Meissner K, Mayes LM, Bartels K. Vitamin C in sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2018; 31(1):55-60. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000549>
11. Ammar MA, Ammar AA, Condeni MS, Bell CM. Vitamin C for Sepsis and Septic Shock. *Am J Ther*. 2021; 28(6):e649-e679. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001423>
12. Lamontagne F, Masse MH, Menard J, Sprague S, Pinto R, Heyland DK, et al. Intravenous Vitamin C in Adults with Sepsis in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med*. 2022; 386(25):2387-2398. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2200644>
13. Li YR, Zhu H. Vitamin C for sepsis intervention: from redox biochemistry to clinical medicine. *Mol Cell Biochem*. 2021; 476(12):4449-4460. <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04240-z>
14. Fujii T, Fowler R, Vincent JL. Vitamin C and thiamine for sepsis: time to go back to fundamental principles. *Intensive Care Med*. 2020; 46(11):2061-2063. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06242-9>
15. Marik PE. Hydrocortisone, Ascorbic Acid and Thiamine (HAT Therapy) for the Treatment of Sepsis. *Focus on Ascorbic Acid*. *Nutrients*. 2018; 10(11):1762. <https://doi.org/10.3390/nu10111762>
16. Ghalibaf MHE, Kianian F, Beigoli S, Behrouz S, Marefati N, Boskabady M, et al. The effects of vitamin C on respiratory, allergic and immunological diseases: an experimental and clinical-based review. *Inflammopharmacology*. 2023; 31(2):653-672. <https://doi.org/10.1007/s10787-023-01169-1>
17. Traber MG, Stevens JF. Vitamins C and E: beneficial effects from a mechanistic perspective. *Free Radic Biol Med*. 2011; 51(5):1000-13. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.05.017>
18. Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, Eck P, Kwon O, Lee JH, et al. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *J Am Coll Nutr*. 2003; 22(1):18-35. <https://doi.org/10.1080/07315724.2003.10719272>
19. Di Meo S, Reed TT, Venditti P, Victor VM. Role of ROS and RNS Sources in Physiological and Pathological Conditions. *Oxid Med Cell Longev*. 2016; 2016:1245049. <https://doi.org/10.1155/2016/1245049>
20. Wu F, Schuster DP, Tyml K, Wilson JX. Ascorbate inhibits NADPH oxidase subunit p47phox expression in microvascular endothelial cells. *Free Radic Biol Med*. 2007; 42(1):124-31. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2006.10.033>
21. Wu F, Wilson JX, Tyml K. Ascorbate inhibits iNOS expression and preserves vasoconstrictor responsiveness in skeletal muscle of septic mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003; 285(1):R50-6. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00564.2002>
22. Forrester SJ, Kikuchi DS, Hernandez MS, Xu Q, Griendling KK. Reactive Oxygen Species in Metabolic and Inflammatory Signaling. *Circ Res*. 2018; 122(6):877-902. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311401>
23. Shi Y, Zhao Y, Deng H. Powering reprogramming with vitamin C. *Cell Stem Cell*. 2010; 6(1):1-2. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2009.12.012>
24. Moskowitz A, Andersen LW, Huang DT, Berg KM, Grossestreuer AV, Marik PE, et al. Ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine in sepsis: a review of the biologic rationale and the present state of clinical evaluation. *Crit Care*. 2018; 22(1):283. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2217-4>
25. Fujii T, Deane AM, Nair P. Metabolic support in sepsis: corticosteroids and vitamins: the why, the when, the how. *Curr Opin Crit Care*. 2020; 26(4):363-368. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000736>
26. Carr AC, Rowe S. The Emerging Role of Vitamin C in the Prevention and Treatment of COVID-19. *Nutrients*.

- 2020; 12(11):3286. <https://doi.org/10.3390/nu12113286>
27. Cerullo G, Negro M, Parimbelli M, Pecoraro M, Perna S, Liguori G, et al. The Long History of Vitamin C: From Prevention of the Common Cold to Potential Aid in the Treatment of COVID-19. *Front Immunol.* 2020; 11:574029. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.574029>
28. Sae-Khow K, Charoensappakit A, Chiewchengchol D, Leelahavanichkul A. High-Dose Intravenous Ascorbate in Sepsis, a Pro-Oxidant Enhanced Microbicidal Activity and the Effect on Neutrophil Functions. *Biomedicines.* 2022; 11(1):51. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11010051>
29. Labbani-Motlagh Z, Amini S, Aliannejad R, Sadeghi A, Shafiee G, Heshmat R, et al. High-dose Intravenous Vitamin C in Early Stages of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: A Double-blind, Randomized, Controlled Clinical Trial. *J Res Pharm Pract.* 2022; 11(2):64-72. [https://doi.org/10.4103/jrpp.jrpp\\_30\\_22](https://doi.org/10.4103/jrpp.jrpp_30_22)
30. Brown J, Robertson C, Sevilla L, Garza J, Rashid H, Benitez AC, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis on Possible Role of Vitamin C in Sepsis. *Cureus.* 2022; 14(12):e32886. <https://doi.org/10.7759/cureus.32886>
31. Williams Roberson S, Nwosu S, Collar EM, Kiehl AL, Harrison FE, Bastarache J, et al. Association of Vitamin C, Thiamine, and Hydrocortisone Infusion With Long-term Cognitive, Psychological, and Functional Outcomes in Sepsis Survivors: A Secondary Analysis of the Vitamin C, Thiamine, and Steroids in Sepsis Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2023; 6(2):e230380. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.0380>
32. Fowler AA 3rd, Truitt JD, Hite RD, Morris PE, DeWilde C, Priday A, et al. Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019; 322(13):1261-1270. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.11825>
33. Angriman F, Muttalib F, Lamontagne F, Adhikari NKJ; LOVIT Investigators. IV Vitamin C in Adults With Sepsis: A Bayesian Reanalysis of a Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med.* 2023; Apr 7. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005871>
34. Martimbianco ALC, Pacheco RL, Bagattini ÂM, de Fátima Carreira Moreira Padovez R, Azevedo LCP, et al. Vitamin C-based regimens for sepsis and septic shock: Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Crit Care.* 2022; 71:154099. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2022.154099>
35. Liang B, Su J, Shao H, Chen H, Xie B. The outcome of IV vitamin C therapy in patients with sepsis or septic shock: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care.* 2023; 27(1):109. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04392-y>
36. Hung KC, Chuang MH, Chen JY, Hsu CW, Chiu CC, Chang YJ, et al. Impact of intravenous vitamin C as a monotherapy on mortality risk in critically ill patients: A meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analysis. *Front Nutr.* 2023; 10:1094757. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1094757>
37. Rao S, Maradi R, Gupta N, Asok A, Chaudhuri S, Bhatt MT, et al. Incorporation of plasma Vitamin C levels to modified nutritional risk in critically ill score as the novel Vitamin C nutritional risk in critically ill score in sepsis subjects as an early predictor of multidrug-resistant bacteria: A prospective observational study. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2023; 13(1):32-37. [https://doi.org/10.4103/ijciis.ijciis\\_54\\_22](https://doi.org/10.4103/ijciis.ijciis_54_22)
38. Plummer MP, Bellomo R. Restrictive fluid therapy and high-dose vitamin C in sepsis. *Nat Rev Nephrol.* 2022; 18(10):607-608. <https://doi.org/10.1038/s41581-022-00609-5>
39. Fujii T, Udy AA, Lankadeva YR. Vitamin C for sepsis: Questions remain. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2022; 41(6):101151. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2022.101151>
40. Metsu D, Galinier A. Comment on LOVIT study; are high doses rather than vitamin C deleterious in septic patients? *Eur J Clin Nutr.* 2023; 77(4):507. <https://doi.org/10.1038/s41430-023-01261-3>
41. Qiao X, Kashiouris MG, L'Heureux M, Fisher BJ, Leichtle SW, Truitt JD, et al. Biological Effects of Intravenous Vitamin C on Neutrophil Extracellular Traps and the Endothelial Glycocalyx in Patients with Sepsis-Induced ARDS. *Nutrients.* 2022; 14(20):4415. <https://doi.org/10.3390/nu14204415>
42. Chanchaoenthana W, Kamolratanakul S, Schultz MJ, Leelahavanichkul A. The leaky gut and the gut microbiome in sepsis - targets in research and treatment. *Clin Sci (Lond).* 2023; 137(8):645-662. <https://doi.org/10.1042/CS20220777>
43. Mirijello A, Tosoni A. Sepsis: New Challenges and Future Perspectives for an Evolving Disease-Precision Medicine Is the Way! *Medicina (Kaunas).* 2021; 57(10):1109. <https://doi.org/10.3390/medicina57101109>